

## TYROSINASE ACTIVITY INHIBITOR AND COSMETIC

Patent Number: JP11255638  
Publication date: 1999-09-21  
Inventor(s): SAKAI KATSUMI;; KONDO RYUICHIRO;; SHIMIZU KUNIYOSHI;; SATO HIROAKI  
Applicant(s): KANSAI KOUSO KK  
Requested Patent: ☒ JP11255638  
Application Number: JP19980063168 19980313  
Priority Number (s):  
IPC Classification: A61K31/05; A61K7/00; A61K7/48; A61K31/11; A61K31/12; A61K31/135; A61K31/165; A61K31/19; A61K31/235  
EC Classification:  
Equivalents:

### Abstract

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject inhibitor highly inhibiting tyrosinase activity involved in melanogenesis, and useful in e.g. bleaching cosmetics, by including specific compound(s) having 4-substituted resorcinol skeleton.

**SOLUTION:** This tyrosinase activity inhibitor is obtained by including, as active ingredient, at least one kind of compound having 4-substituted resorcinol skeleton and shown by formula I to formula IV (R is H, OH, a 1-9C alkylalkenyl-or the like; (n) is 1-5) (e.g. 2,4-dihydroxybiphenyl). It is preferable that the above compound is prepared, for example, by the following procedure: a mixture of nitric acid and sulfuric acid, under chilling in an ice bath, is dripped onto 2-hydroxybiphenyl to carry out a reaction at room temperature for one hour to form 4-nitro-2-hydroxybiphenyl, and hydrochloric acid is then dripped, so as not to exceed 0 deg.C, onto the 4-nitro-2-hydroxybiphenyl in the presence of tin chloride in ethanol and also in an ice bath followed by agitation at room temperature for 2 h to afford 4-amino-2-hydroxybiphenyl, onto which a mixed solution of nitrous acid and hydrochloric acid is then dripped, followed by agitation at 0-5 deg.C for 2 h and then warming the system to 30 deg.C.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-255638

(43) 公開日 平成11年(1999) 9月21日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I
A 6 1 K 31/05	A E D	A 6 1 K 31/05
7/00		7/00
		X
		C
7/48		7/48
31/11	A D A	31/11
		A D A

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-63168

(22) 出願日 平成10年(1998) 3月13日

(71) 出願人 591267785

関西酵素株式会社

福岡県大野城市仲畑2丁目8番41号

(72) 発明者 坂井 克己

福岡県宗像郡福岡町3693番地の33 福岡グ  
リーンタウン

(72) 発明者 近藤 隆一郎

福岡県福岡市東区香椎1-23-8-408

(72) 発明者 清水 邦義

福岡県福岡市東区筥松4-5-12 光吉荘  
8

(74) 代理人 弁理士 酒井 一

最終頁に続く

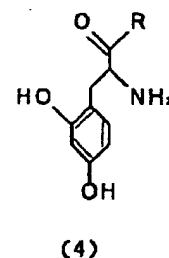
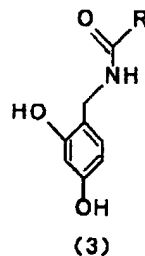
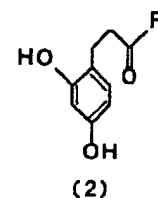
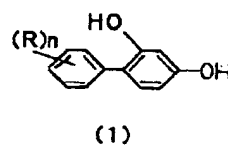
(54) 【発明の名称】 チロシナーゼ活性阻害剤及び化粧料

(57) 【要約】

【課題】メラニン生成に関与するチロシナーゼ活性を強く抑制するチロシナーゼ活性阻害剤、並びにチロシナーゼ活性を抑制することによりメラニン生成を抑制し、美白作用等を示す化粧料を提供すること。

【解決手段】式(1)~(4) (R: H, OH, C<sub>1</sub>~9のアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、これらは環状構造であっても良い。n=1~5) で表される4位置換レゾルシノール骨格を有する化合物を有効成分とするチロシナーゼ活性阻害剤及び該阻害剤を含む化粧料。

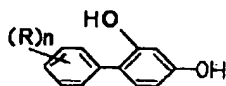
【化1】



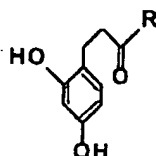
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)～(4) (式中のRは同一若しくは異なる基であって、水素原子、水酸基、炭素数1～9のアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基を示し、これらは環状構造であっても良い。またnは1～5の整数である) で表される4位置換レゾルシノール骨格を有する化合物の少なくとも1種を有効成分として含有するチロシナーゼ活性阻害剤。

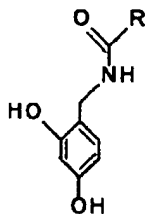
## 【化1】



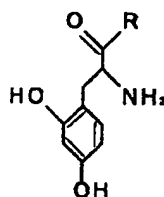
(1)



(2)



(3)



(4)

【請求項2】 請求項1に記載のチロシナーゼ活性阻害剤を含む化粧料。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、皮膚のシミ、ソバカス等の予防又は治療、並びに美白化粧料等の有効成分として利用可能なチロシナーゼ活性阻害剤及び該阻害剤を利用した化粧料に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来、皮膚のシミ、ソバカスの予防又は治療、並びに美白効果を目的として、チロシナーゼ活性を阻害することによりメラニン生成を抑制する物質が種々提案されている。具体的には、ビタミンC、ハイドロキノン、コウジ酸、チオール系化合物、種々の動植物抽出物が知られており、これらを配合する化粧料が開発され、商品化されている。また、4位置換レゾルシノール骨格を有する特定の化合物を美白剤に応用することも提案されている(例えば特開平2-49715号公報等)。しかし、前記ビタミンC、ハイドロキノン、コウジ酸は極性が高いため、化粧料として配合するにはこの点を考慮する必要がある。また前記チオール系化合物は、化粧料への配合にあたって安定性に問題がある。一方、4位置換レゾルシノール骨格を有する化合物であれば必ず美白作用が期待できるチロシナーゼ阻害活性を有するものではなく、4位置換レゾルシノール骨格を有するものであってもチロシナーゼ阻害活性を殆ど示

さない化合物も同じように種々知られている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、メラニン生成に関与するチロシナーゼ活性を強く抑制し、美白化粧品等に利用できるチロシナーゼ活性阻害剤を提供することにある。本発明の別の目的は、チロシナーゼ活性を抑制することによりメラニン生成を抑制し、美白作用等が期待できる化粧料を提供することにある。

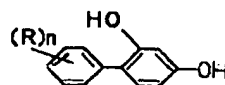
## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために、4位置換レゾルシノール骨格を有する化合物において、チロシナーゼ阻害活性を示す化合物と示さない化合物の存在に着目した。そして、4位置換レゾルシノール骨格を有する化合物においてチロシナーゼ阻害活性を示さない化合物も多々存在するが、この4位置換レゾルシノール骨格は、やはりチロシナーゼ阻害活性を示す物質において重要であって、合わせて4位置換レゾルシノール骨格のベンジル位の構造もチロシナーゼ阻害活性に大きく寄与していることを見出した。そして、この結果から、既存の4位置換レゾルシノール骨格を有し、且つそのベンジル位の構造が優れたチロシナーゼ阻害活性を示す構造の化合物をつきとめ本発明を完成した。すなわち本発明によれば、式(1)～(4)

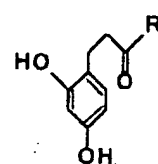
(式中のRは同一若しくは異なる基であって、水素原子、水酸基、炭素数1～9のアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基を示し、これらは環状構造であっても良い。またnは1～5の整数である) で表される4位置換レゾルシノール骨格を有する化合物の少なくとも1種を有効成分として含有するチロシナーゼ活性阻害剤が提供される。

## 【0005】

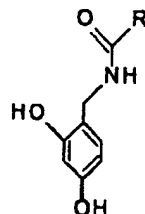
## 【化2】



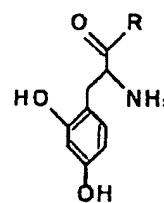
(1)



(2)



(3)



(4)

【0006】また本発明によれば、前記チロシナーゼ活性阻害剤を含む化粧料が提供される。

## 【0007】

【発明の実施の形態】以下本発明を更に詳細に説明する。本発明のチロシナーゼ活性阻害剤は、前記式(1)～(4)で示される4位置換レゾルシノール骨格を有する化合物の1種又は2種以上を有効成分として含有し、所望により公知のチロシナーゼ活性阻害剤と組合わせて用いても良い。式(1)～(4)においてRは同一若しくは異なる基であって、水酸基、炭素数1～9のアルキル基、アルケニル基、アルコキシ基を示し、これらは環状構造であっても良い。これらのうち置換基は、前述の4位置換レゾルシノール骨格に続くベンジル位の構造に影響を及ぼさない置換基であるので、Rの範囲内においてどのような構造をとっても優れたチロシナーゼ活性阻害能を示す。従って、本発明に用いることができる具体的な4位置換レゾルシノール骨格を有する化合物は、公知の方法によりRの範囲内において容易に設計、合成することができる。

【0008】これらの4位置換レゾルシノール骨格を有する化合物は、公知の方法に準じて容易に合成できる。例えば、前記式(1)に相当する化合物のうちRが水素原子である2,4-ジヒドロキシビフェニルを調製するには、まず、硝酸、硫酸の混合液を氷浴中で冷却しながら市販の $\theta$ -ヒドロキシビフェニルにゆっくり滴下する。滴下終了後、室温で1時間攪拌し、反応終了後、クロロフォルム抽出により4-ニトロ-2-ヒドロキシビフェニルを得る。得られた4-ニトロ-2-ヒドロキシビフェニルと塩化ナトリウムとをエタノール中に入れ、氷浴中で0℃を越えないように塩酸を滴下する。滴下終了後、室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮し、水で結晶を洗浄することにより4-アミノ-2-ヒドロキシビフェニルを得る。この4-アミノ-2-ヒドロキシビフェニルに亜硝酸、塩酸混合液を氷浴中でゆっくり滴下する。滴下終了後、0～5℃に保ちながら2時間攪拌し、次いで30℃で加温する。3時間後に水を加え、クロロフォルムで抽出することによって目的の2,4-ジヒドロキシビフェニルが得られる。

【0009】前記式(2)に相当する化合物のうちRが水酸基である2,4-ジヒドロキシベンジル酢酸を調製するには、まず、硝酸、硫酸の混合液を氷浴中で冷却しながら市販のベンジル酢酸にゆっくり滴下する。滴下終了後、室温で3時間攪拌し、反応終了後、クロロフォルム抽出により2,4-ニトロベンジル酢酸を得る。得られた2,4-ニトロベンジル酢酸と塩化ナトリウムとをエタノール中に入れ、氷浴中で0℃を越えないように塩酸を滴下する。滴下終了後、室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮し、水で結晶を洗浄することにより2,4-ジアミノベンジル酢酸を得る。この2,4-ジアミノベンジル酢酸に亜硝酸、塩酸混合液を氷浴中でゆっくり滴下する。滴下終了後、0～5℃に保ちながら攪拌し、2時間後30℃で加温する。加温から3時間後に水を加え、クロロフォルムで抽出することによって目的の2,4-ジヒド

ロキシベンジル酢酸が得られる。

【0010】前記式(3)に相当する化合物のうちRがフェニル基である化合物を調製するには、まず、クロロベンジルギ酸にアンモニア水を加えて攪拌する。3時間後減圧濃縮し、結晶を水洗することによってアミノベンジルギ酸を得る。得られたアミノベンジルギ酸と2,4-ジヒドロキシベンジルアルデヒドとをメタノール中に入れ、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ を少しずつ添加し、室温で50時間攪拌する。次いで、18%塩酸水をHCNの発生がなくなるまで加え減圧濃縮する。これに塩化ナトリウムを添加し飽和状態にしてこれをクロロフォルムで抽出することにより目的の化合物を得ることができる。また、この化合物から常法にしたがいフェニル基を水酸基に置換することによって、式(3)においてRが水酸基の化合物も容易に得ることができる。

【0011】前記式(4)に相当する化合物のうちRが水酸基である2-ヒドロキシチロシンを調製するには、まず、チロシンをエタノール中に入れ塩化チオニルによってチロシンエチルエステルを得る。得られたチロシンエチルエステルに氷浴中で硫酸・塩酸混合溶液をゆっくり滴下する。滴下終了後、室温で1時間攪拌し、反応終了後クロロフォルムで抽出し、2-ニトロチロシンエチルエステルを得る。得られた2-ニトロチロシンエチルエステルと塩化ナトリウムとをエタノール中に入れ、氷浴中で0℃を越えないように塩酸を滴下する。滴下終了後、室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮し、水で結晶を洗浄することにより2-アミノチロシンエチルエステルを得る。この2-アミノチロシンエチルエステルに亜硝酸、塩酸混合液を氷浴中でゆっくり滴下する。滴下終了後、0～5℃に保ちながら攪拌し、2時間後30℃で加温する。加温から3時間後に水を加え、クロロフォルムで抽出することによって2-ヒドロキシチロシンエチルエステルが得られる。得られた2-ヒドロキシチロシンエチルエステルを1規定(N)NaOHに入れ室温で攪拌する。2時間後、pHが7になるまで塩酸を加え、更にn-ヘキサンを加えて攪拌する。次いで、水層とn-ヘキサン層が分離するまで静置し、水層のみを分取し、減圧乾燥することによって目的の2-ヒドロキシチロシンが得られる。

【0012】本発明のチロシナーゼ活性阻害剤は、前記有効成分を含有しておれば良く、その含有割合は、0.0001重量%以上である。

【0013】本発明の化粧料は、前記チロシナーゼ活性阻害剤を必須成分として含有し、好ましくはチロシナーゼ活性阻害作用に基づくメラニン生成抑制作用を示し、美白化粧料とすることができる。前記チロシナーゼ活性阻害剤の化粧料への配合割合は、有効成分である前記4位置換レゾルシノール骨格を有する化合物を0.0001重量%以上、特に0.0001～20重量%、更には0.0001～10重量%であるのが望ましい。

【0014】本発明の化粧料には、前記チロシナーゼ活性阻害剤の他に、その目的に応じて種々の材料を配合することができる。特に従来公知の美白剤、しわ予防剤、保湿剤又はこれらの混合物を配合することにより、所望効果を相乗的に向上させることができる。

【0015】前記美白剤としては、例えばコウジ酸、アスコルビン酸、ハイドロキノン、チオール系化合物、これらの誘導体、これらを含む動植物の抽出物又はこれらの混合物等が挙げられる。前記保湿剤としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール等の多価アルコール類；アミノ酸、乳酸ナトリウム、ピロリドンカルボン酸ナトリウム等のNMF成分；ヒアルロン酸；コラーゲン；エラスチン；コンドロイチン硫酸；フィブロネクチン；セラミド類；ヘパリン類似物質；キトサン等の水溶性高分子物質又はこれらの混合物等が挙げられる。前記美白剤、しわ防止剤又は保湿剤を配合する際の配合割合は、好ましくは前記チロシナーゼ活性阻害剤の有効成分の0.001～1000倍量、特に好ましくは0.005～500倍量の範囲で配合するのが望ましい。

【0016】本発明の化粧料には、化粧料の種類に応じて一般に配合する油脂類、界面活性剤、アルコール類、脂肪酸類、防腐剤、殺菌剤、増粘剤、坑炎症剤、酸化防止剤、色素、香料、水溶性高分子、紫外線吸収剤、キレート剤、pH調整剤、緩衝剤、精製水等の他の成分を適宜配合することもできる。

【0017】前記増粘剤としては、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、ケイ酸アルミニウム、マルメロ種子抽出物、トラガントガム、デンプン等の天然高分子物質；メチルセルロース、可溶性デンプン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、可溶性デンプン、カチオン化セルロース等の半合成高分子物質；カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール等の合成高分子物質又はこれらの混合物等が挙げられる。前記防腐剤としては、安息香酸塩、ソルビン酸塩、ジヒドロ酢酸塩、パラオキシ安息香酸エステル、2,2',4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、3,4,4'-トリクロロカルバニド、塩化ベンザルコニウム、エタノール等が挙げられる。前記酸化防止剤としては、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、ビタミンE、没食子酸プロピル等が挙げられる。前記紫外線吸収剤としては、4-メトキシベンゾフェノン、オクチルジメチルパラミノベンゾエート、エチルヘキシルパラメトキシサイナメート、酸化チタン、カオリン、タルク等が挙げられる。前記キレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸塩、ピロリン酸塩、ヘキサメタリン酸塩、クエン酸塩、酒石酸、グルコン酸等が挙げられる。前記pH調整剤としては、水

酸化ナトリウム、リン酸水素カリウム、炭酸カリウム、クエン酸等が挙げられる。

【0018】本発明の化粧料は、前記有効成分や必要に応じて他の成分を、各種目的に応じて配合することによって、医薬品、医薬部外品又は化粧品として調製することができる。具体的にはローション、乳液、クリーム、パック剤、皮膚洗浄剤、ハップ剤、プラスター剤、ペースト剤、軟膏、エッセンス、ゲル剤、シャンプー、リンス、パウダー、ファンデーション、化粧水、洗顔料、ヘアートニック、養毛剤、浴用剤等に調製できる。この際他の成分は、前述の成分の他に、このような各用途に従来使用されている成分を適宜選択して配合することができる。

#### 【0019】

【発明の効果】本発明のチロシナーゼ活性阻害剤は、前記4位置換レゾルシノール骨格を有する化合物を有効成分とするので、メラニン生成に関与するチロシナーゼ活性を強く抑制することができる。また本発明の化粧料は、前記チロシナーゼ活性阻害剤を必須成分として含有するので、チロシナーゼ活性を抑制することによりメラニン生成を抑制し、美白作用等が期待でき、しかも前記有効成分は、化粧料中に安定に配合することができるので、広範囲に及ぶ各種化粧料とすることができる。

#### 【0020】

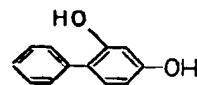
【実施例】以下、実施例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1

常法にしたがい下記式で示される2,4-ジヒドロキシビフェニルを調製した。

#### 【0021】

#### 【化3】



【0022】得られた2,4-ジヒドロキシビフェニルを試料とし、以下に示すチロシナーゼ活性阻害試験を行った。

#### チロシナーゼ活性阻害試験

0.1%L-チロシン溶液2.0ml (McIlvaine 緩衝液、pH6.8)に、試料を含むジメチルスルフォキシド溶液0.2mlを添加し、37℃で10分間インキュベートした。次いで、1250unit/mlチロシナーゼ溶液(McIlvaine 緩衝液、pH6.8)0.1mlを混合し、37℃で10分間インキュベートした。分光光度計を用いてインキュベート後の475nmの吸光度を測定し、コントロールに対するIC<sub>50</sub>を求めた。その結果IC<sub>50</sub>は9.7μMであり、優れたチロシナーゼ阻害活性を有することが判った。

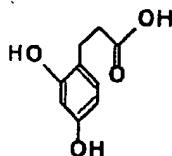
#### 【0023】実施例2

常法にしたがい下記式で示される2,4-ジヒドロキシ

ベンジル酢酸を調製した。

【0024】

【化4】



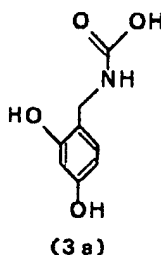
【0025】得られた2,4-ジヒドロキシベンジル酢酸を試料とし、実施例1と同様にチロシナーゼ活性阻害試験を行った。その結果、 $IC_{50}$ は25.8 $\mu$ Mであり、優れたチロシナーゼ阻害活性を有することが判った。

【0026】実施例3

常法にしたがい下記式(3a)で示される化合物を調製した。

【0027】

【化5】



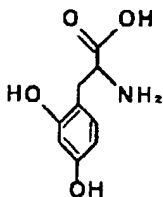
【0028】得られた式(3a)で示される化合物を試料とし、実施例1と同様にチロシナーゼ活性阻害試験を行った。その結果、 $IC_{50}$ は30.6 $\mu$ Mであり、優れたチロシナーゼ阻害活性を有することが判った。

【0029】実施例4

常法にしたがい下記式で示される2-ヒドロキシチロシンを調製した。

【0030】

【化6】



【0031】得られた2-ヒドロキシチロシンを試料とし、実施例1と同様にチロシナーゼ活性阻害試験を行った。その結果、 $IC_{50}$ は1.5 $\mu$ Mであり、優れたチロシナーゼ阻害活性を有することが判った。

【0032】実施例5

ステアリン酸4.0重量部、セチルアルコール3.0重量部、ステアリルアルコール1.0重量部、流動パラフィン6.5重量部、ワセリン10.0重量部、ソルビタ

ンモノステアレート1.5重量部、ポリオキシエチレンモノステアレート(25E.O.)3.0重量部及び2,4-ジヒドロキシビフェニル1.0重量部を加熱溶解した。次いで、この加熱溶解溶液に、1,3-ブチレングリコール5.0重量部、水酸化カリウム0.1重量部及び精製水64.9重量部を混合した後、冷却してクリームを調製した。

【0033】実施例6

ステアリン酸4.0重量部、セチルアルコール3.0重量部、ステアリルアルコール1.0重量部、流動パラフィン6.5重量部、ワセリン10.0重量部、ソルビタンモノステアレート1.5重量部及びポリオキシエチレンモノステアレート(25E.O.)3.0重量部を加熱溶解した。次いで、この加熱溶解溶液に、2,4-ジヒドロキシベンジル酢酸0.5重量部、1,3-ブチレングリコール5.0重量部、水酸化カリウム0.1重量部、アルブチン0.2重量部及び精製水65.2重量部を混合した後、冷却してクリームを調製した。

【0034】実施例7

前記式(3a)で示される化合物0.5重量部、ポリオキシエチレンセチルエーテル5.0重量部、プロピレングリコール2.0重量部、1-メントール0.1重量部、エタノール15.0重量部及び精製水77.4重量部を均一になるまで攪拌して化粧水を調製した。

【0035】実施例8

2-ヒドロキシチロシン0.5重量部、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(60E.O.)2.0重量部、エタノール15.0重量部、1,3-ブチレングリコール4.0重量部及び精製水78.5重量部を均一になるまで攪拌してローションを調製した。

【0036】実施例9

スクワラン8.0重量部、ワセリン2.0重量部、ミツロウ0.5重量部、ソルビタンセスキオレート0.8重量部及びポリオキシエチレンオレイルエーテル(20E.O.)1.2重量部を加熱溶解した。得られた加熱溶解溶液に、2,4-ジヒドロキシベンジル酢酸0.5重量部、カルボキシビニルポリマー0.2重量部、プロピレングリコール5.0重量部、水酸化カリウム0.1重量部、エタノール2.0重量部及び精製水79.7重量部を混合した後、冷却して乳液を調製した。

【0037】実施例10

スクワラン8.0重量部、ワセリン2.0重量部、ミツロウ0.5重量部、ソルビタンセスキオレート0.8重量部及びポリオキシエチレンオレイルエーテル(20E.O.)1.2重量部を加熱溶解した。得られた加熱溶解溶液に、2,4-ジヒドロキシビフェニル0.5重量部、カルボキシビニルポリマー0.2重量部、プロピレングリコール5.0重量部、水酸化カリウム0.1重量部、エタノール2.0重量部、コウジ酸1.0重量部及び精製水78.7重量部を混合した後、冷却して乳液

を調製した。

【0038】実施例11

モノステアリン酸ポリエチレングリコール1.0重量部、親油型モノステアリン酸グリセリン2.0重量部、オリーブ油5.0重量部、オレイン酸2.0重量部を加熱溶解した。得られた加熱溶解溶液に、前記式(3a)

で示される化合物0.2重量部、2-ヒドロキシチロシン0.3重量部、ヒドロキシエチルセルロース0.2重量部、プロピレングリコール2.0重量部、グリチルリチン酸ジカリウム0.1重量部及び精製水87.2重量部を混合した後、冷却して乳液を調製した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 31/12

A 6 1 K 31/12

31/135

31/135

31/165

31/165

31/19

31/19

31/235

31/235

(72)発明者 佐藤 宏晶

福岡県大野城市下大利3-12-13 ウイン  
グ102号